ÜBER URSACHE UND HÄUFIGKEIT VON LEBERSCHÄDEN BEI DIABETIKERN

Mechtild Hesse

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0069

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

ÜBER URSACHE UND HÄUFIGKEIT VON LEBERSCHÄDEN BEI DIABETIKERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

UNIV. BIBLIOTHEK LEIPZIG

vorgelegt von

Mechtild Hesse

aus München

München 1962

Charlotte Schön, Druckerei, München 13, Barer Strasse 35, Tel. 22 13 80

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	5
Methodik und Patientengut	5
Ergebnisse	7
Diskussion	13
Zusammenfassung	19
Schrifttum	21
Lebenslauf	24

1. EINLEITUNG

Die Meinungen hinsichtlich der bei Diabetikern zu beobachtenden Leberschädigungen gehen im Schrifttum weit auseinander. Einige Autoren messen der diabetischen Stoffwechselstörung grosse Bedeutung im Hinblick auf ein häufigeres Auftreten verschiedener Lebererkrankungen bei (1, 7, 18, 20, 21, 23). Andere Autoren betonen, dass sie in ihrem Patienten- bzw. Sektionsgut keinen Unterschied im Vorkommen von Leberkrankheiten bei Diabetikern und Nichtdiabetikern beobachten konnten (10, 12). Darüber hinaus gibt es Mitteilungen, die besagen, dass bei Zuckerkranken nur dann mit einer Verschlechterung der Leberfunktion zu rechnen ist, wenn bei den betreffenden Patienten über längere Zeit eine infolge unzureichender Behandlung schlechte diabetische Stoffwechselsituation vorgelegen hat (13). Es wurde ausserdem betont, dass man dem Zeitpunkt der Manifestation der Lebererkrankung im Hinblick auf ihr Auftreten vor oder nach Diabetesbeginn besondere Beachtung schenken müsse.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, an Hand des grossen Patientengutes der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München festzustellen, inwieweit die genannten Faktoren die bei lebergesunden und leberkranken Diabetikern durchgeführten Untersuchungen und Funktionsproben der Leber zu beeinflussen vermochten.

Dabei konnte erstmals auch eine grosse Zahl von Zuckerkranken Berücksichtigung finden, die mit den neuen oralen Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide behandelt wurden. Einteilungen in verschiedene Gruppen nach Behandlungsart, Ausmass der Leberschädigung, durchschnittlicher Diabetesdauer und durchschnittlichem Lebensalter, sowie nach Häufigkeit des Auftretens von Leberschäden vor oder nach Diabetesbeginn sollen Auskunft darüber erteilen, ob die festgestellten Leberschäden mit bestimmten Arten der Diabetesbehandlung gehäuft einhergehen.

2. PATIENTENGUT UND METHODIK

Die gesamten Untersuchungen erfolgten innerhalb eines Jahres an 368 Zuckerkranken, die zu regelmässigen Kontrollen in die Diabetiker-Ambulanz kamen. Diese Patienten wurden genau befragt - bzw. es wurden ihre Angaben mit alten Unterlagen verglichen - um zu folgenden Punkten eine Antwort zu erhalten:

1. Lebensalter der Patienten?
2. Wann trat der Diabetes auf? (Diese Frage wurde nicht gleichgesetzt mit der Angabe des Patienten, wann der Diabetes ärztlich diagnostiziert wurde, vielmehr wurde versucht, auf Grund der zumeist vorher schon längere Zeit bestehenden Diabetessymptome - wie Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit,

Pruritus vaginalis etc. - den wirklichen Diabetesbeginn zu ermitteln.)

3. Mit welchen Medikamenten wurde der Patient seit Diabetesbeginn behandelt?
4. Art, Ausmass und Dauer des möglichen Alkoholkonsums?
5. Wurden vom Patienten oder von einem Arzt irgendwann Anzeichen für eine Lebererkrankung festgestellt? Wenn ja, wann? (vor oder nach Diabetesbeginn)

Zur weiteren Auswertung des Patientengutes wurde in jedem Fall und jeweils vom gleichen Arzt die Leber palpatorisch und perkutorisch untersucht. Ebenso wurde bei allen Patienten eine Serumeiweiss-Elektrophorese durchgeführt und der Harn auf Urobilin geprüft. In den meisten Fällen kamen eine oder mehrere Serumlabilitätsproben zur Durchführung, ebenso, wenn es erforderlich schien, der Bromthaleintest. Gelegentlich erfolgte eine Laparaskopie mit histologischer Untersuchung des Leberpunktates.

Auf Grund dieser, bei den 368 Diabetikern vorgenommenen Untersuchungen wurden 5 Patientengruppen nach Ausmass des ermittelten Leberschadens gebildet:

Gruppe 1: Lebergesunde Diabetiker, bzw. Patienten, die nur einen geringen, klinisch nicht verwertbaren, von der Norm abweichenden Befund aufweisen.

a) Keine pathologischen Befunde.
b) Nur Urobilin positiv.
c) Alleinige Lebervergrösserung von 1 bzw. 2 Querfingern.
d) Alleinige Erhöhung der γ-Globuline zwischen 20 Rel.% und 25 Rel.% +)

Gruppe 2: Leberschaden leichten Grades:

Zwei oder drei Abweichungen von der Norm im Sinne von 1b bis 1d; bzw. alleinige Erhöhung der γ-Globuline zwischen 25 Rel.% und 29 Rel.%;
bzw. alleinige Erhöhung des Bromthalein-Retentionswertes auf über 6% (bis 15%)

Gruppe 3: Leberschaden mittleren Grades:

Lebervergrösserung ab 1 Querfinger sowie zusätzlich.
a: eine Erhöhung der γ-Globuline zwischen 20 Rel.% und 29 Rel.%, bzw.
b: ein pathologischer Ausfall des Bromthaleintestes von 6% bis 15%, bzw.
c: ein Weltmann' Koagulationsband von VII 1/2 oder mehr;
oder: keine sichere Lebervergrösserung, aber deutlich pathologischer Ausfall mehrerer Leberfunktionsproben (γ-Globuline mehr als 20 Rel.% und Bromthaleintest mehr als 8% und Weltmann' Koagulationsband mehr als VII 1/2)

+) Diese Erhöhung der γ-Globuline ist gemäss den Standardwerten des Labors der Medizinischen Universitätspoliklinik als relativ gering zu bezeichnen.

(Ganz vereinzelte Ausnahmen, d.h. Einstufung in diese Gruppe trotz Überschreitung eines Kriteriums nach oben, wurden nur dann gemacht, wenn dem einen erhöhten Wert andere praktisch normale Werte weiterer Funktionsproben gegenüberstanden.)

Gruppe 4: Leberschaden schwereren Grades; (= Präcirrhose) Es handelt sich dabei um 3 Patienten, die eine vergrösserte oder verhärtete Leber von über 3 Querfingern, sowie einen deutlich pathologischen Ausfall der Elektrophorese, der Serumlabilitätsproben und des Bromthaleintestes aufwiesen. (Vergleiche Kriterien der Gruppe 3)

Gruppe 5: Lebercirrhosen (Kriterien schlechter, als für Gruppe 4 angegeben; Diagnose zum Teil laparaskopisch und histologisch gesichert).

3. ERGEBNISSE

Der zahlenmässige und prozentuale Anteil der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Den grössten Anteil mit 235 Patienten (= 63, 7% von insgesamt 368 Patienten) stellt die Gruppe der lebergesunden Diabetiker, bzw. derjenigen Patienten, bei denen sich nur einzelne, praktisch bedeutungslose pathologische Befunde ergaben. 85 Patienten (= 23, 1%) gehören zur Gruppe 2 und zeigten einen Leberschaden leichten Grades. 40 Patienten (= 10, 9 %) bilden die Gruppe 3 mit einem Leberschaden mittleren Grades. In 3 Fällen (= 0, 9 %) wurde eine Präcirrhose (= Gruppe 4), in 5 Fällen (= 1, 4 %) eine Cirrhose (= Gruppe 5) festgestellt.

Tabelle 2 bringt dazu eine ergänzende Aufschlüsselung. Von den 368 Patienten hatten 134 (= 36, 4%) einen positiven Urobilinbefund. Während sich bei 239 Patienten (= 64, 9%) die Leber als nicht vergrössert erwies, wurde bei 94 Patienten (= 25, 6 %) eine Vergrösserung der Leber bis 2 Querfinger und bei 35 Patienten (= 9, 5 %) um mehr als 2 Querfinger festgestellt.

In Tabelle 3 wurde eine weitere Unterteilung in 3 Gruppen nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen: eine Patientengruppe (a_1) wurde aus jenen Diabetikern gebildet, bei denen vor Diabetesbeginn eine Leberschädigung nachweisbar war. Eine zweite Gruppe (a_2) umfasste diejenigen Zuckerkranken, die nachweislich nach Diabetesbeginn leberkrank wurden. In einer dritten Gruppe (a_3) schliesslich wurden Patienten zusammengefasst, bei denen der Zeitpunkt der Leberschädigung im Hinblick auf die Manifestation des Diabetes nicht feststellbar war.

Als leberschädigende Ereignisse wurden Leber- oder auch Gallenerkrankungen verschiedener Genese aufgefasst, bei denen auf Grund der Angaben der Patienten - oder auf Grund älterer Untersuchungsbefunde - Hinweise für eine Leberschädigung bestanden. In gleicher Weise wurden Folgeerscheinungen eines ausser-gewöhnlichen Alkoholabusus bewertet.

In Tabelle 4, bzw. in Tabelle 5, wird eine Aussage über die durchschnittliche Diabetesdauer, bzw. das durchschnittliche Lebensalter der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen gemacht.

Die Tabellen 6 und 7 endlich geben Aufschluss über die Abhängigkeit der Leberschäden innerhalb der einzelnen Gruppen unter Berücksichtigung der Therapiearten.

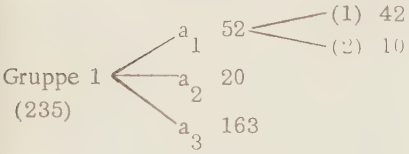
Tabelle 1: Gesamtzahl der untersuchten Patienten: 368

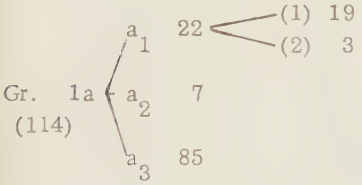
Gruppe 1a:	114 Patienten	}	
" 1b:	55 "		= 63. 7%
" 1c:	33 "		
" 1d:	33 "	}	
" 2 :	85 "		= 23, 1%
" 3 :	40 "		= 10, 9%
" 4 :	3 "		= 0, 9%
" 5 :	5 "		= 1, 4%

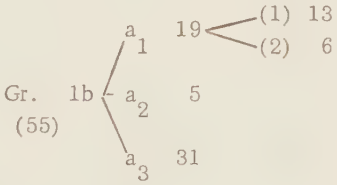
Tabelle 2: Ergänzende Aufschlüsselung zu Tabelle 1 zur Feststellung der Gesamtzahl der positiven Urobilinbefunde und der Resultate der Palpation und Perkussion der Leber:

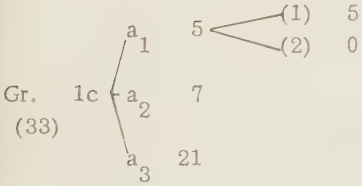
	Anzahl d. Patienten	%
Urobilin +	134	36, 4%
Leber nicht vergrössert	239	64, 9%
um 2 QF vergrössert	94	25, 6%
um mehr als 2 QF vergrössert	35	9, 5%

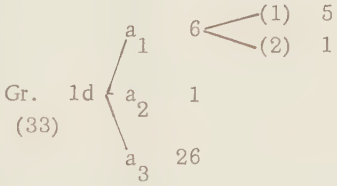
Tabelle 3: Untergruppierung nach Leberschäden vor (a_1), bzw. nach (a_2) Diabetesbeginn, bzw. nicht feststellbar (a_3). ((1) Leber- oder Gallenerkrankungen, (2) Alkoholabusus)

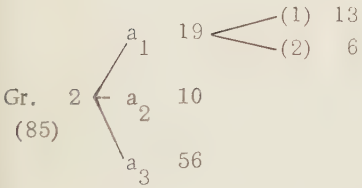


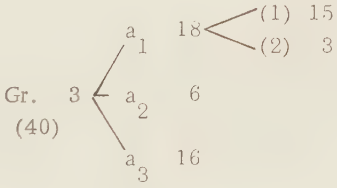


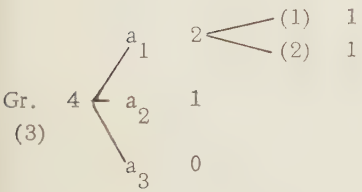












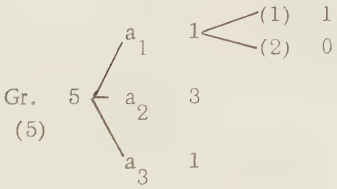


Tabelle 4: Durchschnittliche Diabetesdauer in den einzelnen Gruppen:

Gruppe	1a:	6,09 Jahre
"	1b:	6,72 "
"	1c:	6,40 "
"	1d:	6,71 "
"	2 :	7,59 "
"	3 :	6,10 "
"	4 :	12,3 "
"	5 :	11,7 "

Tabelle 5: Durchschnittliches Lebensalter in den einzelnen Gruppen:

Gruppe	1a:	55,7 Jahre
"	1b:	54,4 "
"	1c:	59,5 "
"	1d:	56,5 "
"	2 :	60,5 "
"	3 :	63,9 "
"	4 :	62,3 "
"	5 :	69,8 "

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der Therapiearten auf die Patienten-Gruppen mit verschiedenem Ausmass von Leberschäden.

Gruppe	Insulin	Sulfo-nylh.	Diät	Biguanide + SUH	Insulin + SUH	nicht ver-wertbar +)	gesamt
1a	35 30, 7%	43 37, 8%	23 20, 2%	3 2, 6%	2 1, 7%	8 7, 0%	114 100%
1b	24 43, 6%	13 23, 7%	15 27, 3%	1 1, 8%		2 3, 6%	55 100%
1c	16 48, 4%	11 33, 3%	2 6, 1%	2 6, 1%		2 6, 1%	33 100%
1d	15 45, 5%	9 27, 3%	3 9, 1%	4 12, 1%	1 3%	1 3%	33 100%
2	42 49, 4%	25 29, 4%	11 12, 9%	3 3, 5%	2 2, 4%	2 2, 4%	85 100%
3	12 30%	12 30%	12 30%	2 5%		2 5%	40 100%
4	2 66, 6%	1 33, 4%					3 100%
5	1 20%	3 60%	1 20%				5 100%
gesamt	147	117	67	15	5	17	368

+) Patientin, die Biguanide allein, Biguanide und Insulin oder überhaupt noch keine Therapie erhielten und wegen ihrer geringen Zahl statistisch nicht ausgewertet wurden.

Tabelle 7: Aufteilung der einzelnen Gruppen nach Therapiearten:

Therapie	1a	1b	1c	1d	2	3	4	5	gesamt
Insulin	35 23, 8%	24 16, 3%	16 10, 9%	15 10, 2%	42 28, 5%	12 8, 2%	2 1, 4%	1 0, 7%	147 100%
Sulfonylharn-stoffe	43 36, 7%	13 11, 1%	11 9, 4%	9 7, 7%	25 21, 4%	12 10, 3%	1 0, 8%	3 2, 6%	117 100%
Diät	23 34, 2%	15 22, 4%	2 3, 0%	3 4, 5%	11 16, 5%	12 17, 9%		1 1, 5%	67 100%
Biguanide + SUH	3 20%	1 6, 7%	2 17, 4%	4 34, 8%	3 20%	2 17, 4%			15 100%
Insulin + SUH +)	2			1	2				5
nicht verwert-bar +)	8	2	2	1	2	2			17
gesamt	114	55	33	33	85	40	3	5	368

+) prozentual nicht ausgewertet

4. DISKUSSION

Bei einer Aufschlüsselung der untersuchten 368 Diabetiker erwies sich, dass knapp 2/3, nämlich 63, 7%, praktisch als lebergesund zu bezeichnen sind (siehe Tabelle 1). Nur ein Bruchteil der untersuchten Zuckerkranken musste als präcirrhotisch (0, 9%) oder cirrhotisch (1, 4%) eingestuft werden. Der Anteil jener Patienten, die einen leichten oder mittleren, klinisch eindeutig zu sichernden Leberschaden aufwiesen, war mit 23, 1% bzw. mit 10, 9% allerdings beträchtlich hoch.

Bei kritischer Beurteilung des vorliegenden Schrifttums zeigt sich schon hier die Schwierigkeit, unsere Befunde mit den Resultaten anderer Autoren zu vergleichen. Auf Grund der voneinander abweichenden Masstäbe und des offenbar gänzlich unterschiedlichen Patientengutes bestehen erhebliche Differenzen. Hinsichtlich der Cirrhosehäufigkeit wird z. B. von Creutzfeldt (4) aus der Freiburger Universitätsklinik bei 675 Diabetikern, die innerhalb von 5 Jahren zur Aufnahme kamen, in 25 Fällen (= 3, 7%) von einer Kombination mit Lebercirrhose berichtet, während von den nichtdiabetischen Patienten dieser Klinik im gleichen Zeitraum nur 1, 2% gesicherte Lebercirrhosen festgestellt wurden. Reinberg und Lipson (18) dagegen fanden bei 15450 Obduktionen in Los Angeles unter 576 Diabetikern 5, 7% Cirrhosen, bei einem vergleichbaren Material von Nichtdiabetikern 5, 9%, also keine Differenz. KALK (11) dagegen gibt von 121 untersuchten Diabetikern in 39 Fällen (= 32%) eine Lebercirrhose an.

Aussagen über die Aufteilung eines grösseren Kollektives von Diabetikern nach Ausmass einer möglichen Leberschädigung, wie wir es durchgeführt haben, konnten wir in der Literatur nicht finden. Fest steht jedoch, dass bei nichtdiabetischen Personen keinesfalls mit einem so gehäuften pathologischen Ausfall verschiedener Leberfunktionsproben zu rechnen ist, wie in unserem Patientengut von Diabetikern bei denen etwa 1/3 Hinweise auf mehr oder weniger ausgeprägte Leberschädigung liefert. BRADLEY (3) berichtet von 111 Diabetikern, von denen 12 (= 10, 8%) einen pathologischen Bromthaleintest, d. h. höher als 5%, hatten, bei 16 von 118 untersuchten Patienten (= 14, 4%) fielen ein oder zwei Leberfunktionsproben positiv aus und bei 6 Patienten (= 5, 4%) mehr als zwei.

Es besteht kein Zweifel darüber, dass die Angaben der Mehrzahl der genannten Kliniken über die Häufigkeit von Leberschäden bei Diabetikern nicht als repräsentativ für alle Zuckerkranken angesehen werden kann. Es ist zu bedenken, dass sich das Patientengut von Universitätskliniken - also auch unser Untersuchungsgut - sowie von anderen Spezialabteilungen deswegen erheblich von dem Durchschnitt der diabetischen Bevölkerung unterscheidet, weil in diese Kliniken zumeist Zuckerkranke mit Komplikationen, also auch mit zusätzlichen Leberschäden zur Behandlung überwiesen werden. Dies wird besonders klar an dem hohen Prozentsatz von 32% lebercirrhotischen Diabetikern, den KALK mitteilt aus einer Klinik, die als eines der führenden Krankenhäuser auf dem Gebiet der Behandlung der Leberkrankheiten gelten darf. Dennoch ist der von uns mitgeteilte Prozentsatz von Patienten

mit leichten oder mittleren einwandfrei gesicherten Leberschäden als auffallend hoch zu bezeichnen.

Dass wir geringe pathologische Abweichungen, wie das Auftreten von Urobilin im Harn, geringe Lebervergrösserungen oder γ-Globulinerhöhungen nicht einmal zum Anlass nahmen, Diabetiker mit diesen Befunden zu jenem Drittel lebergeschädigter Patienten zu zählen, erhöht nur den Wert der Aussage über das gehäufte Vorkommen von Leberschäden bei Diabetikern. Aus Tabelle 2 ergibt sich, dass die sehr empfindliche Urobilinprobe (nach SCHLESINGER) allein bei 134 von 368 untersuchten Patienten (= 36,4%) positiv ausfiel. Schon UMBER (22) hatte im übrigen darauf hingewiesen, dass die Urobilinurie bei Diabetikern gehäuft auftritt, ohne dass sie einem pathologischen Befund gleichzusetzen wäre. Der Tabelle 2 ist ebenfalls zu entnehmen, dass mehr als 1/3 aller Diabetiker deutlich vergrösserte Lebern aufwies, wobei die Vergrösserung bei 9,5% der Patienten mehr als 2 Querfinger betrug.

Von früher her ist bekannt, dass besonders eine schlechte Einstellung des Diabetes infolge Fehlens der jetzt gebräuchlichen Depot-Insuline, besonders beim jugendlichen Diabetiker, zu Hepatomegalie führte. Diese nur scheinbar diabetesspezifische Leberkomplikation wurde jedoch nach Einführung der Depot- Insuline nach HAGEDORN und wegen der besseren Einstellung der Zuckerkrankheit nur noch selten beobachtet. Da auch für die Mehrzahl der von uns untersuchten Diabetiker feststeht, dass sie sich einer strengen Diabeteskontrolle unterziehen, sind die von uns beobachteten Lebervergrösserungen nicht mit einer ungenügenden Diabeteseinstellung zu erklären. Es steht fest, dass der genannte Prozentsatz von Lebervergrösserungen weit über das Mass hinausgeht, welches man bei einem entsprechenden Vergleichskollektiv von Nichtdiabetikern erwarten kann. GOODMAN (5) fand eine Lebervergrösserung in 60% bis 100% bei schlecht eingestellten und in 9% von 379 Patienten bei gut eingestellten Diabetikern. BRADLEY (3) gibt eine ähnliche Zahl von 6 Lebervergrösserungen (= 5,2%) bei 118 Diabetikern an. Höher liegt sie bei ZIMMERMANN und Mitarbeitern (24): von 28 Diabetikern zeigten 5 Patienten (= 14,2%) eine Lebervergrösserung von 1 cm und 2 cm und 6 Patienten (= 21,4%) eine Vergrösserung von mehr als 2 cm. Da sich über das Ausmass der von den einzelnen Autoren mitgeteilten Lebervergrösserungen nur selten wirklich vergleichbare Angaben finden, dürfen aus den von den Autoren angegebenen Differenzen keine allzuweit gehenden Schlussfolgerungen gezogen werden. Wir glauben, dass die von GOODMAN (5) genannten 9% Lebervergrösserungen bei gut eingestellten Diabetikern etwa den 9,5% unseres Patientengutes entsprechen dürften, bei denen wir Lebervergrösserungen von mehr als 2 Querfingern feststellten. Es ist nur wiederum zu betonen, dass auch bei gut eingestellten, mit neuartigen Insulinen und anderen Antidiabetika behandelten Zuckerkranken Lebervergrösserungen mit Sicherheit häufiger sind als bei Nichtdiabetikern.

Wie verschiedene andere Autoren, so interessierte auch uns die Frage, ob anamnestisch gesicherte Leber- oder Gallenerkrankungen bzw. Alkoholabusus sich

auf das Auftreten späterer Leberschäden bei den Diabetikern signifikant häufig auswirken würde. Besonders war dabei die Frage von Interesse, ob in der Mehrzahl der Fälle das leberschädigende Ereignis vor oder nach Diabetesbeginn stattgefunden hat (CREUTZFELDT, KALK). Unserer Aufstellung in Tabelle 3 ist eindeutig zu entnehmen, dass bei allen Patienten-Gruppen das leberschädigende Ereignis in der Mehrzahl (etwa in 2/3 der Fälle) bereits vor Diabetesbeginn stattfand. Dies steht in Übereinstimmung mit den Angaben CREUTZFELDTS (4) über seine Fälle mit Lebercirrhose und Diabetes, bei denen in 76% das Auftreten von Lebersymptomen der Manifestation des Diabetes vorausging. KALK (11) hingegen sah bei seinen Patienten in einem höheren Prozentsatz (46%) ein Auftreten der Cirrhosen während des Diabetes als vor Beginn der Krankheit (41%). In 5 Fällen waren die zeitlichen Zusammenhänge nicht klar.

Es ist denkbar, dass einmal vorhandene Leberschäden durch das Hinzutreten des Diabetes weiter verschlechtert werden. Dagegen würde allerdings sprechen, dass sich das Zahlenverhältnis in allen unseren Patienten-Gruppen mit einer genügend grossen Zahl von Diabetikern praktisch gleich verhält; sowohl bei Diabetikern mit Leberschäden als auch bei solchen ohne Leberschäden finden sich in einem Drittel der Fälle die möglicherweise zu Leberschäden führenden Ereignisse nach Diabetesbeginn. Eine Verschlechterung der Leberbefunde durch einen nach der Leberschädigung auftretenden Diabetes könnte man also danach nicht generell annehmen, da, wie gesagt, in allen Gruppen der gleiche Prozentsatz von Patienten später entweder als lebergesund zu bezeichnen war oder aber klinisch nachweisbare Leberschäden aufwies.

Einschränkend muss hierzu allerdings bemerkt werden, dass über den weitaus höchsten Prozentsatz von Patienten innerhalb jeder Gruppe überhaupt keine Aussage darüber gemacht werden kann, ob vor oder nach Diabetesbeginn Leberschädigungen stattgefunden haben. Sicherlich ist bei diesen Patienten, gerade bei den später Lebergesunden der Gruppe 1, keine Noxe vorausgegangen; andererseits aber muss man doch bei vielen Patienten mit klinisch nachweisbaren Leberschäden damit rechnen, dass sie sich des leberschädigenden Ereignisses in der Anamnese nicht bewusst waren. Ferner ist natürlich zu bedenken, dass die Möglichkeit, vor Diabetesbeginn einer Leberschädigung ausgesetzt zu sein, bei der Mehrzahl der Patienten schon deswegen wesentlich grösser war, weil dieser Lebensabschnitt fast immer der weitaus längere gewesen ist. Über dieses Problem informieren die Tabellen 4 und 5.

Bei einem groben Vergleich der Tabellen 4 und 5 ist zunächst festzustellen, dass einer durchschnittlichen Diabetesdauer von etwa 7 Jahren ein durchschnittliches Lebensalter von knapp 60 Jahren entspricht. Dies würde aber bedeuten, dass vor Diabetesbeginn 53 Jahre lang, nach Diabetesbeginn jedoch nur 7 Jahre lang die Möglichkeit zur Erwerbung eines Leberschadens bestanden hat. Selbst wenn man bedenkt, dass im höheren Lebensalter die Möglichkeit, einen Leberschaden zu acquirieren zweifellos höher ist, muss man dennoch die in Tabelle 3

wiedergegebenen Zahlen nunmehr in einem ganz anderen Licht sehen. Auf Grund des krassen Missverhältnisses von Diabetesdauer zu Lebensalter wie 7 : 60 gewinnt der uns ursprünglich niedrig anmutende Prozentsatz von ca. 30% der Zuckerkranken mit leberschädigenden Ereignissen nach Diabetesbeginn gegenüber den 70% nachweisbarer Noxen vor Diabetesbeginn zweifellos an Gewicht. Es kommt hinzu, dass die zwar relativ seltene, aber zahlenmässig doch bemerkbare Noxe "Alkoholabusus" sich wegen der nach Diabetesbeginn einsetzenden Diabetesdiät zumeist nur auf die Leberschädigung vor Diabetesbeginn auswirkte und damit deren Prozentsatz noch erhöhte. Wenn auch die Zahl der von uns untersuchten Patienten gerade in den Gruppen 4 und 5, also bei den Diabetikern mit Präcirrhose und Cirrhose, besonders klein ist, fällt doch auf, dass die durchschnittliche Diabetesdauer in diesen Gruppen beinahe doppelt so lang ist wie in den anderen Patienten-Gruppen und dass die Diabetesdauer bei den völlig lebergesunden Patienten am niedrigsten ist. Diese Argumente würden zusammengenommen doch für eine verschlechternde nachteilige Beeinflussung der Leberfunktion durch einen gleichzeitig bestehenden Diabetes sprechen. Damit bestünde auch kein Widerspruch mehr zu den vorhin aufgeführten Befunden, wonach bei Diabetikern in einem so besonders hohen Prozentsatz mit Lebervergrösserungen und pathologischem Ausfall von Leberfunktionsproben zu rechnen ist. Bei Berücksichtigung der in Tabelle 5 aufgeführten Angaben über das durchschnittliche Lebensalter in den einzelnen Gruppen fällt ebenfalls eine ansteigende Tendenz auf, indem die Diabetiker mit den schwersten Leberschäden im Durchschnitt am ältesten sind. Dass jedoch weniger das hohe Durchschnittsalter als solches, als vielmehr die Dauer des Diabetes den wichtigsten Faktor darstellt, darf man auf Grund der Tatsache annehmen, dass Leberschäden im Alter zwar häufiger, aber keineswegs in der Regel in einem solchen Ausmass auftreten. Im übrigen hatten interessanterweise alle Gruppen in etwa das gleiche "Diabetes-Manifestationsalter", also das gleiche Lebensalter bei Diabetesbeginn, wenn man die durchschnittliche Diabetesdauer von dem durchschnittlichen Lebensalter in Abzug bringt. Dies spricht zweifellos dafür, dass eher die Länge der durchschnittlichen Diabetesdauer als ein hohes Lebensalter von Wichtigkeit für das Ausmass möglicher Leberschäden ist, denn sonst müssten ja die Patienten in den Gruppen mit den stärksten Leberschäden bereits bei Diabetesbeginn im Durchschnitt wesentlich älter gewesen sein, als die Zuckerkranken ohne Leberschäden.

Die Tabellen 6 und 7 geben eine Aufschlüsselung über die untersuchten Zuckerkranken nach dem Ausmass ihres Leberschadens einerseits und nach der Art der Therapie andererseits. Während einige Therapiearten (wie die Behandlung mit Biguaniden allein, die Behandlung mit Biguaniden und Insulin und auch die in der Tabelle aufgeführte Behandlung mit Insulin und Sulfonylharnstoffen kombiniert) wegen der kleinen Patientenzahl praktisch nicht verwertbar sind, lässt sich jedoch über jene Patienten eine Aussage machen, die mit Diät allein, mit Sulfonylharnstoffen allein oder mit Insulin allein behandelt wurden. Mit Einschrän-

kung darf auch die Gruppe der mit Sulfonylharnstoffen und Biguniden behandelten Diabetiker herangezogen werden; diese Einschränkung gilt weniger wegen der relativ geringen Patientenzahl in dieser Gruppe, als vor allem deswegen, weil die Behandlung mit Biguaniden im Durchschnitt über einen wesentlich kürzeren Zeitraum erfolgte als die Behandlung mit den anderen Therapiearten. Immerhin wurden in dieser Gruppe nur solche Patienten berücksichtigt, die die Biguanide wenigstens ein halbes Jahr erhalten hatten.

Wenn man die Resultate der Tabelle 7 betrachtet, in der eine prozentuale Verteilung der Patienten-Gruppen mit verschieden starkem Leberschaden auf die Obergruppe mit einer bestimmten Behandlungsart vorgenommen wurde, dann erweist sich eindeutig, dass innerhalb der genannten Therapiegruppen praktisch keine wesentlichen Unterschiede bestehen. Bemerkenswert ist diese Feststellung deswegen, weil offensichtlich die Schwere des Diabetes mellitus demnach keine entscheidende Rolle für das Zustandekommen von Leberschäden bei Diabetikern spielt, als vielmehr die Tatsache, dass eine diabetische Stoffwechselstörung überhaupt vorliegt. Bei den mit Diät allein behandelten Patienten findet sich praktisch der gleiche Anteil von Leberschäden wie bei jenen Zuckerkranken, die zur zusätzlichen Behandlung des Insulins, der Sulfonylharnstoffe oder bzw. und der Biguanide bedurften. Auch an Hand der Tabelle 6 zeigt sich, dass die prozentuale Zugehörigkeit zu den Gruppen mit verschiedenem Ausmass der Leberschädigung für die Therapiegruppen praktisch gleich bleibt. Je nach Patientenzahl der Therapiegruppen behalten diese Gruppen annähernd ihren Prozentsatz, gleichgültig, ob es sich um eine Korrelation mit der Gruppe ohne Leberschaden oder mit den leichten und mittleren Leberschäden handelt. Verständlich ist allerdings, dass die kleineren Therapiegruppen und auch die kleineren Untergruppen nach Ausmass des Leberschadens, wie die Patienten mit Präcirrhose und Cirrhose, ungenauere Resultate mit stärkeren Schwankungen liefern müssen.

Mit der Zusammenhangsfrage zwischen Lebererkrankungen einerseits und dem Bestehen eines Diabetes mellitus andererseits haben sich viele Autoren beschäftigt (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24). Inwieweit die Ergebnisse anderer Untersucher mit unseren Resultaten vergleichbar sind, wurde bei der oben durchgeführten Besprechung unserer Befunde erörtert. Auf Grund des von uns untersuchten Patientengutes neigen wir - im Gegensatz zu BRADLEY und Mitarbeitern (3) - zu der Ansicht, dass der Diabetiker an sich, auch wenn es sich um einen gut eingestellten Diabetes handelt, zum Auftreten von Leberschäden oder zur Verschlimmerung bereits vorhandener Leberschäden prädisponiert ist. Wir fanden in unserem Untersuchungsmaterial bei Zuckerkranken einen weit höheren Prozentsatz von Hinweisen für Leberschäden als er bei Nichtdiabetikern zu erwarten ist. Auffallend waren darüber hinaus die in 35, 1% vergrösserten Lebern, wobei allerdings nur die geringgradigen Lebervergrösserungen ohne klinische Hinweise für einen Leberschaden waren. Die Tatsache, dass doppelt so viele Patienten über ein leberschädigendes Ereignis vor Diabetesbeginn - im Vergleich zu der

Periode nach Diabetesbeginn - zu berichten wussten, besagt wenig, da andererseits die Verlaufszeit der Zuckerkrankheit um ein Vielfaches (ca. 9faches) kürzer war als jene Zeit, vor Diabetesbeginn, in der es zu Leberschädigungen hätte kommen können. Nach unseren Ermittlungen hat, wie oben angeführt, die Schwere der Zuckerkrankheit, die ihrerseits die erforderliche Therapieform bedingt, keinen Einfluss auf Häufigkeit und Ausmass der Leberschäden. Die mit Diät behandelten Diabetiker zeigten die etwa gleiche prozentuale Verteilung von Leberschäden wie die zusätzlich mit Insulin oder Tabletten behandelten Zuckerkranken.

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass an Hand eines grossen Sektionsgutes von BELL (2) die Ansicht vertreten wird, dass die diabetischen Gefässkomplikationen ebenfalls vom Schweregrad der Zuckerkrankheit unabhängig sind. Diese Mitteilung ist auch deswegen bemerkenswert, weil die von anderen Autoren festgestellte Häufung von Leberschäden bei Diabetikern teilweise auf mögliche Gefässveränderungen der Leber bezogen wurden (14). Hiergegen ist jedoch einzuwenden, dass die überwiegende Mehrzahl der Autoren der Schwere und besonders der Güte der Einstellung des Diabetes im Hinblick auf die Entstehung der Gefässkomplikationen einen überragenden Einfluss einräumt, während diese Faktoren hinsichtlich der Leberschäden bei Betrachtung unseres Untersuchungsgutes nicht von besonderer Bedeutung waren. Es soll damit keineswegs bestritten werden, dass gerade über längere Zeit unbehandelte oder schlecht behandelte Diabetiker im allgemeinen eher einen ungünstigen Ausfall von Leberfunktionsproben zeigen. Nach Regulierung dieser Stoffwechselentgleisung spielt es jedoch offenbar keine Rolle, ob zur Wiederherstellung annähernd normaler Stoffwechselverhältnisse eine Behandlung mit Diät, Tabletten oder Insulin erforderlich war, bzw. ob dementsprechend der Diabetes als leicht oder schwer anzusehen ist.

Es ist bekannt, dass die Zuckerkranken eher an bestimmten Leber- und Gallenleiden erkranken als die Nichtdiabetiker. Hierfür sind ganz bestimmte, den Diabetikern in ihrer Lebensweise oder in ihrer Anfälligkeit eigentümliche Faktoren verantwortlich. Es sei daran erinnert, dass Zuckerkranke häufiger an Hepatitis erkranken (7, 8, 9, 15, 20, 23), was einerseits mit einer vermehrten Infektanfälligkeit, andererseits aber auch mit den verschiedenen für die Zuckerkranken bestehenden Möglichkeiten, eine Inokulationshepatitis zu erwerben, zusammenhängen mag. Da bei Diabetikern Fettlebern nicht selten sind und KALK und andere es für möglich halten, dass die Fettleber ein Vorstadium der Cirrhose darstellt, wäre auch hierdurch eine zusätzliche Lebergefährdung gegeben. Wie oben erwähnt, wird auch die Bedeutung der diabetischen Angiopathie in Zusammenhang mit einer Schädigung der kleinen Gefässe der diabetischen Leber diskutiert. Schliesslich sei noch darauf hingewiesen, dass sich auch Gallenerkrankungen verschiedener Art bei Diabetikern häufiger finden (6, 19). Für das gehäufte Vorkommen von Leberschäden in unserem diabetischen Krankengut kommen jedoch diese Möglichkeiten als Erklärung für die Mehrzahl der Fälle praktisch nicht in Betracht. Es ist nämlich nicht anzunehmen, dass der grösste Teil der Patienten über eine früher

durchgemachte Hepatitis oder andere Leberleiden nicht informiert ist. Es ist auch unwahrscheinlich, dass die Mehrzahl der Patienten über längere Zeit eine sehr schlechte, zur Fettleber führende Stoffwechsellage gehabt hatte, oder dass bei einem hohen Prozentsatz unserer Patienten Gallenerkrankungen übersehen wurden. Schliesslich besteht auch kein Anhalt dafür, dass bei einem stärkeren Grade von diabetischer Angiopathie mit einem hohen Prozentsatz von Leberschäden zu rechnen ist; denn MEYER [16] fand an gleichem Krankengut mit zunehmender Schwere des Diabetes vermehrt diabetische Gefässschäden, während sich die von uns festgestellten Leberschäden unabhängig von der Schwere des Diabetes über das ganze Patientengut verteilten. Wir müssen vielmehr nach unseren Befunden annehmen, dass das zentrale Stoffwechselorgan, die Leber, durch das Vorhandensein eines Diabetes einer Belastung ausgesetzt ist, die je nach Widerstandsvermögen bzw. nach bereits durchgemachter Lebererkrankung des Patienten zum Auftreten von Leberschäden führt. Bei Kenntnis der engen Zusammenhänge, die zwischen der auch bei einem gut eingestellten Diabetes mellitus noch zu beobachtenden Stoffwechselstörung einerseits und dem grossen Aufgabenbereich der Leber im Stoffwechselgeschehen andererseits bestehen, ist das Ergebnis dieser Arbeit nicht verwunderlich, es trägt dazu bei, die an pathologischen Instituten erhobenen Befunde hinsichtlich eines gehäuften Auftretens von Leberschäden, besonders Cirrhosen, bei Diabetikern zu klären.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zu der umstrittenen Frage, ob bei Diabetikern Leberschäden gehäuft auftreten bzw. welche Ursachen diese Leberschäden haben können, wurde an Hand von Untersuchungsbefunden bei Zuckerkranken unter Berücksichtigung des vorhandenen Schrifttums Stellung genommen.

Zu diesem Zweck wurden 368 Patienten der Diabetiker-Ambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München zu ihrer Anamnese befragt und mit den in der Klinik üblichen Methoden hinsichtlich eines möglichen Leberschadens untersucht. Die Untersuchungsbefunde stützten sich auf die Resultate der Palpation und Perkussion der Leber, auf die Ergebnisse der Harnuntersuchung auf Urobilin, der Elektrophorese, des Bromthaleintestes, der Serumlabilitätsproben und gelegentlich der Laparaskopie.

Es zeigte sich, dass nur 63, 7% der untersuchten Diabetiker als lebergesund zu bezeichnen sind, wobei geringfügige Abweichungen von der Norm, wie leichte Lebervergrösserung, Urobilinurien und unbedeutende γ-Globulin-Vermehrungen, nicht als pathologisch verwertet wurden. 23, 1% der Patienten liessen einen leichten, 10, 9% einen mittleren Leberschaden erkennen. In 0, 9% der Fälle wurde eine Präcirrhose, in 1, 6% eine Cirrhose der Leber diagnostiziert. Zusätzliche Unterteilungen ergaben, dass sich bei 36, 4% der Patienten eine Urobilinurie, bei

25, 6% eine Lebervergrösserung bis zu 2 Querfingern fand. Darüber hinaus war bei 9, 5% der Fälle die Leber um mehr als 2 Querfinger vergrössert.

Zwei Drittel jener Patienten, die über leberschädigende Ereignisse in der Anamnese berichten konnten, gaben dieses Ereignis für den Zeitraum vor Diabetesbeginn an. Es ist jedoch zu bedenken, dass dieser Lebensabschnitt bei den befragten Diabetikern im Durchschnitt 9mal länger war als die Zeit der Diabetesdauer. Selbst bei Berücksichtigung der höheren Anfälligkeit für Leberschäden im Alter fällt auf, dass relativ gesehen während des Verlaufs des Diabetes mellitus häufiger über leberschädigende Ereignisse oder auftretende Leberschäden berichtet wurde. Dabei ist die Noxe "Alkoholabusus" gemäss den Richtlinien der Diabetesdiät häufiger in der Zeit vor Diabetesbeginn als während des Verlaufs der Zuckerkrankheit zu berücksichtigen. Da sich ausserdem erwies, dass der Leberschaden je schwerer war, desto länger der Diabetes bestand, ist im Zusammenhang mit den oben genannten Zahlen nicht daran zu zweifeln, dass die Zuckerkrankheit von ungünstigem Einfluss auf die leicht oder schwer geschädigte, möglicherweise auch auf die gesunde Leber ist.

Es konnte kein Anhaltspunkt dafür gewonnen werden, dass die Schwere des Diabetes mellitus sowie die daraus resultierende jeweilige Therapieform von Einfluss auf Häufigkeit und Ausmass der beobachteten Leberschäden ist. Insbesondere liess sich kein Anhalt dafür finden, dass die orale Diabetes-Therapie - sei es mit Sulfonylharnstoffderivaten, sei es mit Biguaniden - auch nach mehrjähriger Beobachtung Leberschäden bei Diabetikern hervorzurufen vermag.

Im Zusammenhang mit den an dem untersuchten Krankengut beobachteten häufigen Leberschäden werden die möglichen Ursachen hierfür diskutiert. Es ist wahrscheinlich, dass weniger bestimmte einzelne Faktoren - wie z. B. die höhere Anfälligkeit gegenüber Infektionen, gleichzeitige Gefässkomplikationen, die von anderen Autoren beschriebene Häufigkeit von Erkrankungen der Gallenwege oder ähnliches - für die Häufung der Leberschäden verantwortlich sind, als vielmehr die Eigentümlichkeit der biochemischen Stoffwechselstörungen der diabetischen Leber.

SCHRIFTTUM

(1) Bärschneider, M.: Münchn. Med. Wschr. 1., (1958), 800.

(2) Bell, E.T.: Diabetes mellitus. A clinical and pathological study of 2529 cases. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. USA 1960.

(3) Bradley, R.F., Sagild, U. and Schertenleib, F.E.: New Engl. J. med. 253 (1955), 454.

(4) Creutzfeldt, W.: Sonderdruck Acta Hepato-splenologica, Nr. 3 Stuttgart 1959.

(5) Goodman, J.I.: Ann. Int. Med. 39, (1953), 1077.

(6) Grafe, E.: Handb. Inn. Med. 4. Aufl. Bd. VII, 2, 102. (1955) Berlin-Göttingen-Heidelberg.

(7) Günther, O.: Zbl. Inn. Med. II, (1956), 656.

(8) Hagen, H.: Medizinische, Nr. 8, (1957), 293.

(9) Hahn, H. und Scherer, E.: Dtsch. Z. Verdau- und Stoffw. Kr. 11, (1951), 22.

(10) Joslin, E.P., Root, H.F., White, P. and Marble, A.: Ninth edition 771 pp. Philadelphia, Lea and Febiger, (1952) p. 459.

(11) Kalk, H.: Dtsch. med. Wschr. 84, (1959), 1898.

(12) Königstein R.P. und Aichmaier, H.: Wien. klin. Wschr. II (1955), 913.

(13) Kuusisto, A.N. und Otto, H.: Schweiz. MW. 24, (1960), 654.

(14) Mehnert, H.: persönliche Mitteilung

(15) Mellinghoff, K. und Duensing, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. 196, (1950), 569.

(16) Meyer, K.: Inaug. Dissert. München 1961 (im Druck).

(17) Poche, R. und Schuhmacher, K.Th.: Dtsch. Zschr. Verdgkrh., 16, (1956), 68.

(18) Reinberg, M.H. und Lipson, M.: Ann. Int. Med. 33, (1950), 1195.

(19) Schleussner, V.: Inaug. Dissert. Hamburg 1938.

(20) Seige, K.: Sonderdruck aus Materia Medica Nordmark (1959), Uetersen / Holst.

(21) Seige, K. und Thierbach, V.: Münchn. Med. Wschr. 101, (1959), 915.

(22) Umber, F.: Dtsch. med. Wschr. 27, 1, (1927).

(23) Wille, Th.: Ärztl. Wschr. (1952), 1001.

(24) Zimmermann, H.J., Mac murray F.G., Rappaport, H. and Alpert, L.K.: J. Lab. Clin. Med. 36, (1950), 912.

Herrn Professor Dr. med. W. SEITZ bin ich für die Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. H. MEHNERT danke ich besonders für jederzeit gewährten Rat und Unterstützung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 22. Juli 1936 wurde ich, Mechtild Maria Hesse in München als zweites Kind des städtischen Obermedizinalrates Dr. med. Hans Hesse, und seiner Ehefrau Dr. med. Anni, geb. Hoven, geboren.

Ab September 1942 besuchte ich die Volksschule in München-Obermenzing, in Asbach (Ndb.) und in Ursberg (Schwb.). Im September 1947 kam ich in Krumbach (Schwb.) auf die Oberschule. 1949 zogen meine Eltern wieder nach München zurück und ich ging bis zum Sommer 1954 auf das Realgymnasium der Englischen Fräulein in Nymphenburg. Die 8. und 9. Klasse besuchte ich in dem städtischen Realgymnasium an der Luisenstrasse und bestand dort am 19. Juli 1956 die Reifeprüfung.

Seit dem Wintersemester 1956 studierte ich Medizin an der Universität in München, hier bestand ich am 26. Februar 1959 die ärztliche Vorprüfung. Das 1. klinische Semester belegte ich in Zürich, die weiteren sechs Semester wieder in München.